

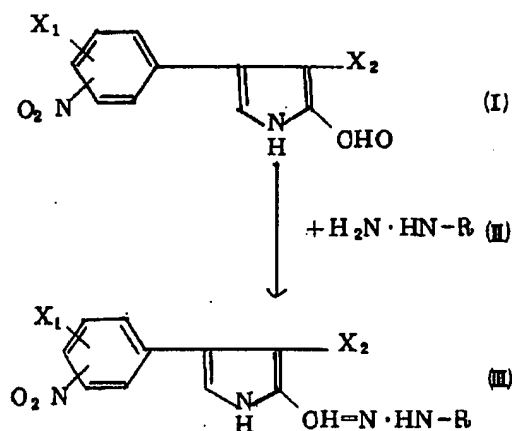
2-(ヒドラゾノメチル)ピロール誘導体の製造法

特 願 昭 39-71381
出 願 日 昭 39.12.17
発 明 者 服部清
茨木市北新町167の2
同 橋本真志
大阪市東淀川区塚本町5の156
出 願 人 藤沢薬品工業株式会社
大阪市東区道修町4の3
代 表 者 藤沢友吉
代 理 人 弁理士 山田与一

発明の詳細な説明

この発明は下記一般式(I)で示されるピロール-2-カルボキシアルデヒド誘導体に下記一般式(II)で示されるヒドラジン誘導体またはその塩類を反応させて下記一般式(III)で示される2-(ヒドラゾノメチル)ピロール誘導体を得ることからなる2-(ヒドラゾノメチル)ピロール誘導体の製造法に関するものである。

この発明の反応を一般式で示せば次の通りである。



(式中X₁, X₂は同一または異なつてハロゲン、Rは水素、チオカルバモイル基、フェニル基またはスルホ置換フェニル基をそれぞれ意味する)

この発明の反応の原料物質として使用される物質はすべて新規物質であり、その中3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)-2-

カルボキシアルデヒドはたとえば3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロールにホルミル化剤を反応させることによつて得られ、その他の原料物質も同様に得られる。

この反応はピロール-2-カルボキシアルデヒド誘導体(I)にヒドラジン誘導体(II)またはその塩類を反応させることにより行われる。この反応は酸性、中性、アルカリ性のいずれでも行われるが、通常は中性またはアルカリ性で行われることが多い。酸性で行われる場合には、たとえば酢酸などの有機酸を使用した弱酸性で行われる方が好ましい。アルカリ性で行われる場合には、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸アルカリ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、ピリジン、トリアルキルアミンなどを添加することによつて行われ、これらの中ピリジン、トリアルキルアミンなどは溶媒を兼ねて使用することもできる。ヒドラジン誘導体(II)の塩類としては無機塩ことに塩酸塩、硫酸塩あるいはモノスルホン酸塩類、ジスルホン酸塩類などが繁用され、塩類を使用する場合には反応は塩基の存在下に行われるのが好ましい。この反応でヒドラジン誘導体(II)としてヒドラジンが用いられる場合には原料物質であるピロール-2-カルボキシアルデヒド誘導体(I)と当量用いるのが好ましい。この反応の溶媒としては通常エタノールなどのアルコール類が繁用されるが、その他の反応に関与しない有機溶媒はいずれも使用することができ、それらの中親水性の溶媒は水と混合して使用することができる。この反応の温度は特に限定されないが通常加温ないし加熱程度で行われる。

この反応によつて得られる2-(ヒドラゾノメチル)ピロール誘導体(III)はすべて新規物質であつて、たとえばトリコフイトンに対して発育阻止作用を有し医薬として有用である。

次にこの発明を実施例によつて説明する。

実施例 1

3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール-2-カルボキシアルデヒド145mgとフェニルヒドラジン62mgとをエタノール5ccに溶解し、50~55℃で2時間加温する。反応終了後、減圧下で濃縮した後、ベンゼン

を加え、さらにリグロインを加えると溶液はけん濁するので加熱して透明溶液とした後放置すると結晶が析出する。析出した結晶を分離し、ベンゼン-ヘキサンから再結晶するとmp 183~184℃、黄色針晶の2-(フェニルヒドラゾノメチル)-3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール170mgを得る。

元素分析: $C_{17}H_{12}N_4O_2Cl_2$

計算値 C 54.42, H 3.23, N 14.93

実験値 C 54.67, H 3.19, N 14.86

実施例 2

3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール-2-カルボキシアルデヒド145mgとチオセミカルバジド47mgとを85%エタノール7ccに溶解し60~65℃で35分間加温する。反応終了後生成した沈殿物を分離し、水3ccで洗浄した後、エタノール-水から再結晶すると分解点163~165℃の2-(チオカルバモイルヒドラゾノメチル)-3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール118mgを得る。

元素分析: $C_{12}H_9O_2N_5Cl_2S$

計算値 C 40.24, H 2.54, N 19.55

実験値 C 40.63, H 2.72, N 19.77

実施例 3

3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール-2-カルボキシアルデヒド145mgと4-ヒドラジノベンゼンスルホン酸95mgとを80%エタノール24ccに加温して溶解すると溶液は淡黄色となるのでそのまま80分間加温する。反応終了後室温になるまで放置した後水5ccを加えて静置すると沈殿物が生成する。生成した沈殿物を濾取し、エタノール-水から再結晶すると分解点227~229℃の4-{3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)-2-ピロリルメチレン}ヒドラジノベンゼンスルホン酸65mgを得る。

元素分析: $C_{17}H_{12}N_4O_5Cl_2S$

計算値 C 44.84, H 2.66, N 12.30

実験値 C 45.25, H 2.91, N 12.41

実施例 4

3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール-2-カルボキシアルデヒド145mgとヒドラジン0.3ccとをメタノール20ccに加えて、1時間30分加熱還流する。反応終了後、減圧下に濃縮し、残留物をメタノール-ベンゼン混液から再結晶すると分解点284~285℃、淡黄色微細結晶の2-ヒドラゾノメチル-3-クロロ-4-(2-ニトロ-3-クロロフェニル)ピロール115mgを得る。

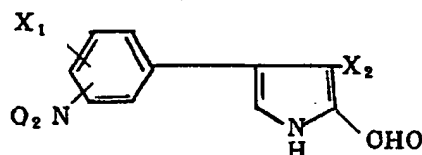
元素分析: $C_{11}H_8O_2N_4Cl_2$

計算値 C 44.17, H 2.70, N 18.69

実験値 C 44.38, H 2.84, N 18.88

特許請求の範囲

1 一般式



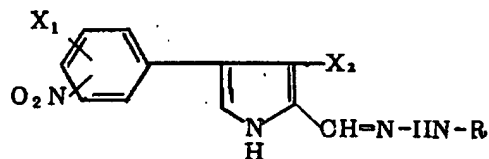
(式中 X_1 , X_2 は同一または異なつてハロゲン意味する)

で示されるピロール-2-カルボキシアルデヒド誘導体に一般式



(式中Rは水素、チオカルバモイル基、フェニル基またはスルホ置換フェニル基を意味する)

で示されるヒドラジン誘導体またはその塩類を反応させて一般式



(式中 X_1 , X_2 およびRは前と同じ意味)

で示される2-(ヒドラゾノメチル)ピロール誘導体を得ることを特徴とする2-(ヒドラゾノメチル)ピロール誘導体の製造法。